

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 28 JAN 2004	
WIPO	PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 40 255.1

Anmeldetag: 29. August 2003

Anmelder/Inhaber: ALTANA Pharma AG, Konstanz/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von optisch reinen Wirkstoffen

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 6. November 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Kehle

Verfahren zur Herstellung von optisch reinen Wirkstoffen

Gegenstand der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung optisch reiner Wirkstoffe, die zur Herstellung von Arzneimitteln in der pharmazeutischen Industrie eingesetzt werden können.

Technischer Hintergrund

Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole und dazu nahe strukturverwandte Verbindungen, wie sie beispielsweise aus EP-A-0005129, EP-A-0166287, EP-A-0174726 und EP-A-0268956 bekannt sind, besitzen aufgrund ihrer H^+/K^+ ATPase hemmenden Wirkung in erheblichem Maße Bedeutung bei der Therapie von Krankheiten, die mit einer erhöhten Magensäuresekretion in Zusammenhang stehen.

Beispiele für im Handel oder in klinischer Entwicklung befindliche Wirkstoffe aus dieser Verbindungsklasse sind 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), (S)-5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Esomeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]-methylsulfinyl-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol), 2-[[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol) und 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridylmethylsulfinyl)-1H-imidazo(4,5-b)pyridin (INN: Tenatoprazol).

Bei den oben genannten Sulfinylderivaten, die aufgrund ihres Wirkungsmechanismus auch als Protonenpumpenhemmer (Proton Pump Inhibitors) bzw. abgekürzt PPI bezeichnet werden, handelt es sich um chirale Verbindungen. Das üblicherweise angewandte Verfahren zur Herstellung der PPI ist die Oxydation der korrespondierenden Sulfide. Bei dieser Oxydation entsteht – wenn keine besonderen Maßnahmen ergriffen werden – ein racemisches Gemisch mit etwa gleichen Anteilen der beiden Enantiomeren (Stereoisomeren), also der (+)- und (-)-Form bzw. der (R)- und (S)-Form des PPI.

Da die Enantiomeren thermisch relativ stabil sind, also bei der Lagerung – insbesondere in fester Form – nicht racemisieren, hat es in der Vergangenheit nicht an Versuchen gefehlt, PPI-Enantiomergemische zu trennen bzw. die PPI-Enantiomeren in mehr oder weniger reiner Form herzustellen.

Stand der Technik

In der internationalen Patentanmeldung WO91/12221 wird ein Verfahren zur Enantiomerentrennung mit Hilfe eines Cellulase-Enzyms beschrieben. Als einer der Wirkstoffe, die mit Hilfe dieses Verfahrens in die Enantiomeren trennbar sein sollen, wird Omeprazol genannt.

In der Internationalen Patentanmeldung WO92/08716 wird erstmals ein chemisches Verfahren beschrieben, mit dessen Hilfe die Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole in ihre optischen Antipoden aufgetrennt werden können. Als beispielhaft hergestellte Verbindungen werden unter anderem die Verbindungen (+)- und (-)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol [= (+)- und (-)-Pantoprazol] genannt. In der Internationalen Patentanmeldung WO92/08716 wird darauf hingewiesen, dass die optischen Antipoden der Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, also die (+)- und (-)-Enantiomeren bzw. die (R)- und (S)-Enantiomeren, als Wirkstoffe in Arzneimitteln für die Behandlung von Magen- und Darmerkrankungen eingesetzt werden. Bezüglich der Anwendungsweise und Dosierung der Wirkstoffe wird unter anderem auf das Europäische Patent 166 287 verwiesen.

In der internationalen Patentanmeldung WO94/27988 wird die Trennung von racemischem Omeprazol in die Enantiomeren mit Hilfe chiraler Hilfsreagenzien beschrieben.

In der internationalen Patentanmeldung WO96/02535 (= USP 5,948,789) wird ein Verfahren zur enantioselektiven Synthese von PPI mit Hilfe chiraler Titankomplexe beschrieben. Unter anderem wird auch die Synthese von (+)- und (-)- [bzw. anders ausgedrückt (R)- und (S)]-Pantoprazol beschrieben, wobei für die Synthese von (+)-Pantoprazol als chirales Hilfsreagenz (+)-Diethyltartrat und zur Herstellung von (-)-Pantoprazol (-)-Diethyltartrat eingesetzt wird.

In den internationalen Patentanmeldungen WO96/17076 und WO96/17077 wird die enantioselektive Bio-Oxydation bzw. Bio-Reduktion unter Verwendung bestimmter Mikroorganismen für die Herstellung enantiomer reiner bzw. enantiomer angereicherter PPI beschrieben.

In der internationalen Patentanmeldung WO97/02261 wird die Anreicherung von PPI Enantiomeren durch selektive Fällung beschrieben.

In den Internationalen Patentanmeldungen WO94/24867 und WO94/25028 wird die Verwendung der Verbindungen (-)- und (+)-Pantoprazol zur Behandlung von Magenerkrankungen beim Menschen beansprucht. Zu jedem Stereoisomeren wird jeweils ausgesagt, dass es medizinische Vorteile gegenüber dem jeweils anderen Stereoisomeren besitzen soll.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von optisch reinen PPI mit Sulfinylstruktur. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass die Oxydation des korrespondierenden Sulfids in Gegenwart eines chiralen Zirkonium-Komplexes vorgenommen wird, wobei als chirales Hilfsreagenz ein optisch reines Weinsäurederivat verwendet wird.

Die Oxydation wird vorteilhafter Weise in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Essigester, Toluol, Dichlormethan, Dioxan oder bevorzugt Methylisobutylketon vorgenommen, wobei die genannten Lösungsmittel nicht ganz wasserfrei zu sein brauchen bzw. wobei wasserfreie Lösungsmittel gegebenenfalls jeweils mit einem definierten Anteil an Wasser, beispielsweise bis max. 0,5 Äquivalente, versetzt werden. Die eingesetzten Lösungsmittel können in der handelsüblichen Qualität verwendet werden.

Ein Lösungsmittel besteht im wesentlichen aus einem bestimmten Lösungsmittel, wenn der Gehalt an diesem bestimmten Lösungsmittel mindestens 50%, vorzugsweise mindestens 90%, insbesondere mindestens 95% beträgt.

Als Oxydationsmittel kommen alle für die PPI-Synthese gängigen, wasserfreien Oxydationsmittel in Frage, wobei vor allem Hydroperoxide, wie beispielsweise tert.-Butylhydroperoxid oder insbesondere Cumolhydroperoxid, zu nennen sind. Vom Oxidationsmittel werden in der Regel 0,90 bis 1,3 Oxydationsäquivalente, vorzugsweise 0,95 – 1,0 Äquivalente, verwendet.

Als Zirkonium-Komplexe kommen beispielsweise Zirkon(IV)-acetylacetonat, Zirkon(IV)-butylat, Zirkon(IV)-tert.-butylat, Zirkon(IV)-ethylat und insbesondere Zirkon(IV)-n-propylat (bevorzugt als Lösung in n-Propanol) oder Zirkon(IV)-isopropylat (bevorzugt in Form des Zirkon(IV)-isopropylat Isopropanol-Komplexes) in Frage. In der Regel werden vom Zirkonium-Komplex 0,01 – 2 Äquivalente eingesetzt, vorzugsweise 0,05 – 0,9 Äquivalente.

Als optisch reine Weinsäurederivate kommen beispielsweise (+)-L-Weinsäureamide, wie (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-diallylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-dibenzylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-diisopropylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-pyrrolidinamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-piperidinamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-cycloheptylamid) oder (+)-L-Weinsäure-bis-(N-4-Methyl-N-piperazinamid) oder (+)-L-Weinsäuredi-alkylester, wie (+)-L-Weinsäuredibutylester, (+)-L-Weinsäuredi-tert.-butylester, (+)-L-Weinsäurediisopropylester, (+)-L-Weinsäuredimethylester und (+)-L-Weinsäurediethylester, oder (-)-D-Weinsäureamide, wie (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-diallylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-dibenzylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-diisopropylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-pyr-

rolidinamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-piperidinamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-cycloheptylamid) oder (-)-D-Weinsäure-bis-(N-4-Methyl-N-piperazinamid) oder (-)-D-Weinsäuredialkylester, wie (-)-D-Weinsäuredibutylester, (-)-D-Weinsäuredi-tert.-butylester, (-)-D-Weinsäurediisopropylester, (-)-D-Weinsäuredimethylester und (-)-D-Weinsäurediethylester in Frage. In der Regel werden vom optisch reinen Weinsäurederivat 0,02 – 4 Äquivalente, vorzugsweise 0,1 – 2 Äquivalente, eingesetzt.

Besonders bevorzugte (+)-L-Weinsäurederivate sind (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-pyrrolidinamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid) und besonders bevorzugte (-)-D-Weinsäurederivate sind (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-pyrrolidinamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid).

Für die Herstellung von (-)-Pantoprazol kommen insbesondere (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-pyrrolidinamid) und (+)-L-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid) in Frage und für die Herstellung von (+)-Pantoprazol insbesondere (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-pyrrolidinamid) und (-)-D-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid).

Die Oxydation wird bevorzugt bei Temperaturen zwischen -20 und 50°C, insbesondere bei Raumtemperatur, und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base durchgeführt, wobei als Base insbesondere eine organische Base, bevorzugt ein tertiäres Amin wie Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin in Frage kommt

Bei geeigneter Verfahrensführung wird der optisch reine PPI mit Sulfinylstruktur in einer optischen Reinheit von > 95 % erhalten. Durch weitere Schritte wie beispielsweise pH-kontrollierte Umfällung und/oder Umkristallisation in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Isopropanol, kann die optische Reinheit noch deutlich erhöht werden. Die Umfällung erfolgt über die intermediäre Herstellung geeigneter Salze, wie beispielsweise über das Natriumsalz (bezüglich anderer möglicher Salze siehe z. B. EP-A-166287).

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Die Abkürzung h steht für Stunde(n).

Beispiele**1. (-)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol [= (-)-Pantoprazol bzw. (S)-Pantoprazol] mit (+)-L-Weinsäurediethylester und Zirkon-(IV)isopropylat-Isopropanol**

A) 20,2 g 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylthio]-1H-benzimidazol werden in 100 ml Methylisobutylketon bei Raumtemperatur zusammen mit 17,9 g (+)-Diethyltartrat 13,4 g Zirkon(IV)-isopropylat-Isopropanol und 0,1 ml Wasser suspendiert. Man erwärmt für eine Stunde auf 40 °C, wobei sich eine fast klare Lösung bildet. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 4,1 ml N-Ethyl-diisopropylamin zugegeben. Anschließend werden langsam 11 ml Cumolhydroperoxid zudosiert. Bis zur Beendigung des Oxydationsprozesses (DC-Kontrolle) wird bei Raumtemperatur weiter gerührt. Die klare Lösung wird mit 0,9 g Natriumthiosulfat in 54 ml Wasser und 30,3 g 40 %g/g NaOH gequenchet und für weitere 14 h gerührt. Nach Zugabe von 25 g Natriumchlorid werden die Phasen getrennt. Die Wasserphase wird mit 50 ml Methylisobutylketon extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zusammen mit 25 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die Methylisobutylketon-Lösung wird mit 150 ml Wasser versetzt und mit 10 %g/g NaOH wird ein pH von 13 eingestellt. Nach Phasentrennung wird die Methylisobutylketon-Phase nochmals mit 50 ml Wasser bei pH 13 extrahiert. Die Wasserphasen werden vereinigt und bei 40 °C im Vakuum andestilliert. Bei 40 – 50 °C wird durch Zugabe von 10 %iger Essigsäure bis pH 9 (-)-Pantoprazol zur Fällung gebracht. Es wird unter pH-Kontrolle weitere 12 h gerührt. Das beige Kristallinat wird abfiltriert und mit 50 ml Wasser nachgewaschen. Man erhält die Titelverbindung mit einer optischen Reinheit von >90 %.

Zur Erhöhung der Reinheit wird (-)-Pantoprazol in Wasser/NaOH gelöst werden und erneut mit Essigsäure bis zum pH 9 gefällt. Man erhält nach dem Trocknen ein beiges Pulver vom Schmelzpunkt 145 °C (Zersetzung) und einer optischen Reinheit von >95 %. Kristallisiert man dieses Pulver in 2-PrOH um, so erhält man ein helles Kristallinat mit einem Schmelzpunkt von 147-149 °C (Zersetzung) und einem Drehwert von $\alpha_D^{20} = -140$ (c=0,5 MeOH).

B) Alternativ kann der in Beispiel 1A beschriebene Ansatz in 100 ml Toluol anstatt Methylisobutylketon durchgeführt werden. Bei der Reaktionsführung in Toluol müssen nach dem Quenschen die Zirkonsalze abfiltriert werden und das Reaktionsprodukt ((S)-Pantoprazol als Natriumsalz) wird direkt in die Wasserphase extrahiert. Hieraus kann es dann unter pH-Kontrolle als (S)-Pantoprazol ausgefällt werden. Man erhält ein beiges Kristallinat mit einer optischen Reinheit von > 95 %.

2. (-)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylthio]-1H-benzimidazol [= (-)-Pantoprazol bzw. (S)-Pantoprazol] mit (+)-L-Weinsäure-bis(N,N-dimethylamid) und Zirkon-(IV)isopropylat-Isopropanol

20,2 g 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylthio]-1H-benzimidazol werden in 100 ml Methylisobutylketon bei Raumtemperatur zusammen mit 18,0 g (+)-L-Weinsäure-bis(N,N-dimethylamid) und 13,4 g Zirkon(IV)-isopropylat*Isopropanol suspendiert. Man erwärmt eine Stunde auf 40 °C wobei sich eine fast klare Lösung bildet. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 4,1 ml N-Ethyl-diisopropylamin zugegeben. Anschließend werden langsam 11 ml Cumolhydroperoxid zudosiert. Bis zur Beendigung des Oxidationsprozesses (5 – 10 Stunden, DC-Kontrolle) wird bei Raumtemperatur weiter gerührt. Die klare Lösung wird mit 100 ml Methylisobutylketon verdünnt und mit 1,8 g Natriumthiosulfat in 140 ml Wasser gequench und für weitere 14 Stunden gerührt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit 55 ml gesättigter Natriumhydrogen-carbonatlösung und 55 ml Methylisobutylketon versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird nochmals mit 55 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 55 ml Methylisobutylketon versetzt und die Phasen getrennt. Die vereinigten Methylisobutylketon-Phasen werden noch 2 mal mit 55 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die Methylisobutylketon-Phase wird mit 150 ml Wasser versetzt und mit 40 % g/g Natronlauge wird pH = 13 eingestellt. Nach Phasentrennung wird die Methylisobutylketon-Phase nochmals mit 50 ml Wasser bei pH = 13 extrahiert. Die Wasserphasen werden vereinigt und bei 40 °C in Vakuum andestilliert. Bei 40 – 45 °C wird durch Zugabe von 10 %iger Essigsäure bis pH = 9,0 (-)-Pantoprazol zur Fällung gebracht. Es wird unter pH-Kontrolle weitere 12 Stunden gerührt. Das beige Kristallisat wird abfiltriert und mit 50 ml Wasser nachgewaschen. Man erhält die Titelverbindung in einer Ausbeute von ca. 15g (73 % d. Th.) mit einer optischen Reinheit > 95%.

Zur Erhöhung der Reinheit wird (-)-Pantoprazol in Wasser/ Natronlauge bei pH = 13 gelöst und erneut bei pH = 9,0 mit Essigsäure (10 %) gefällt.

3. (-)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylthio]-1H-benzimidazol [= (-)-Pantoprazol bzw. (S)-Pantoprazol] mit (+)-L-Weinsäure-bis(N-pyrrolidinamid) und Zirkon-(IV)isopropylat-Isopropanol

20,2 g 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylthio]-1H-benzimidazol werden in 100 ml Methylisobutylketon bei Raumtemperatur zusammen mit 22,6 g (2R,3R)- (+)-L-Weinsäure-bis-(N-pyrrolidinamid) und 13,4 g Zirkon(IV)-isopropylat*Isopropanol suspendiert. Man erwärmt eine Stunde auf 40 °C wobei sich eine fast klare Lösung bildet. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 4,1 ml N-Ethyl-diisopropylamin zugegeben. Anschließend werden langsam 11 ml Cumolhydroperoxid zudosiert. Bis zur Beendigung des Oxidationsprozesses (5 – 10 Stunden, DC-Kontrolle) wird bei Raum-

temperatur weiter gerührt. Die klare Lösung wird mit 100 ml Methylisobutylketon verdünnt und mit 1,8 g Natriumthiosulfat in 140 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequench und für weitere 14 Stunden gerührt. Nach Phasentrennung wird 2 mal mit 55 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die Methylisobutylketon-Phase wird mit 150 ml Wasser versetzt und mit 40 %g/g Natronlauge wird pH = 13 eingestellt. Nach Phasentrennung wird die Methylisobutylketon-Phase nochmals mit 50 ml Wasser bei pH = 13 extrahiert. Die Wasserphasen werden vereinigt und bei 40 °C in Vakuum andestilliert. Bei 40 – 45 °C wird durch Zugabe von 10 %iger Essigsäure bis pH = 9,0 (-)-Pantoprazol zur Fällung gebracht. Es wird unter pH-Kontrolle weitere 12 Stunden gerührt. Das beige Kristallinat wird abfiltriert und mit 50 ml Wasser nachgewaschen. Man erhält die Titelverbindung in einer Ausbeute von ca. 17 g (80 % d. Th.) und einer optischen Reinheit > 98%.

Zur Erhöhung der Reinheit wird (-)-Pantoprazol in Wasser/ Natronlauge bei pH = 13 gelöst und erneut bei pH = 9,0 mit Essigsäure (10 %) gefällt.

4. **(-)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol [= (-)-Pantoprazol bzw. (S)-Pantoprazol] mit (+)-L-Weinsäure-bis(N-pyrrolidinamid) und Zirkon(IV)-n-propylat**

20,2 g 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylthio]-1H-benz-imidazol werden in 100 ml Methylisobutylketon bei Raumtemperatur zusammen mit 22,6 g (+)-L-Weinsäure-bis(N-pyrrolidinamid) und 16,5 g Zirkon(IV)-n-propylat (70 % in Propanol) suspendiert. Man erwärmt eine Stunde auf 40 °C wobei sich eine fast klare Lösung bildet. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 4,1 ml N-Ethyl-diisopropylamin zugegeben. Anschließend werden langsam 10 ml Cumolhydroperoxid zudosiert. Bis zur Beendigung des Oxidationsprozesses (5 – 24 Stunden, DC-Kontrolle) wird bei Raumtemperatur weiter gerührt. Die klare Lösung wird mit 100 ml Methylisobutylketon verdünnt und mit 1,8 g Natriumthiosulfat in 140 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequench und für weitere 14 Stunden gerührt. Nach Phasentrennung wird 2 mal mit 55 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die Methylisobutylketon-Phase wird mit 150 ml Wasser versetzt und mit 40 %g/g Natronlauge wird pH = 13 eingestellt. Nach Phasentrennung wird die Methylisobutylketon-Phase nochmals mit 50 ml Wasser bei pH = 13 extrahiert. Die Wasserphasen werden vereinigt und bei 40 °C in Vakuum andestilliert. Bei 40 – 45 °C wird durch Zugabe von 10 %iger Essigsäure bis pH = 9,0 (-)-Pantoprazol zur Fällung gebracht. Es wird unter pH-Kontrolle weitere 12 Stunden gerührt. Das beige Kristallinat wird abfiltriert und mit 50 ml Wasser nachgewaschen. Man erhält die Titelverbindung in einer Ausbeute von ca. 16 g (75 % d. Th.) und einer optischen Reinheit > 98 %.

Zur Erhöhung der Reinheit wird (-)-Pantoprazol in Wasser/ Natronlauge bei pH = 13 gelöst und erneut bei pH = 9,0 mit Essigsäure (10 %) gefällt.

5. **(-)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol [= (-)-Pantoprazol bzw. (S)-Pantoprazol] mit (+)-L-Weinsäure-bis(N-pyrrolidinamid) und Zirkon-(IV)-n-propylat**

Analog Beispiel 4 erhält man durch Umsetzung von 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)-methylthio]-1H-benz-imidazol unter sonst identischen Bedingungen, jedoch ohne Zusatz von N-Ethyl-diisopropylamin die Titelverbindung in einer Ausbeute von 65 % d.Th. und einer optischen Reinheit > 98 %.

6. **(-)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol [= (-)-Pantoprazol bzw. (S)-Pantoprazol] mit katalytischen Mengen (+)-L-Weinsäure-bis(N-pyrrolidinamid) und Zirkon-(IV)-n-propylat**

Analog Beispiel 4 erhält man durch Umsetzung von 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)-methylthio]-1H-benz-imidazol unter sonst identischen Bedingungen, jedoch mit 0,1 Äquivalenten Zirkon-n-propylat, 0,25 Äquivalenten (+)-L-Weinsäure-bis(N-pyrrolidinamid) und 0,07 Äquivalenten Hünig-Base bei einer Oxidationszeit von 48 – 72 h, die Titelverbindung in einer Ausbeute von 80 % d.Th. und einer optischen Reinheit > 98 %.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von optisch reinen PPI mit Sulfinylstruktur in enantiomer reiner oder in enantiomer angereicherter Form durch Oxydation der korrespondierenden Sulfide, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxydation in Gegenwart eines chiralen Zirkonium-Komplexes durchgeführt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der optisch reine PPI mit Sulfinylstruktur in einer optischen Reinheit von > 90 % erhalten wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxydation mit Cumolhydroperoxid durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Zirkon(IV)-acetylacetonat, Zirkon(IV)-butylat, Zirkon(IV)-tert.-butylat, Zirkon(IV)-ethylat, Zirkon(IV)-n-propylat, Zirkon(IV)-isopropylat oder Zirkon(IV)-isopropylat Isopropanol-Komplex eingesetzt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als chirales Hilfsreagenz ein chirales Weinsäurederivat eingesetzt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als chirales Hilfsreagenz (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-diallylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-dibenzylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-diisopropylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-pyrrolidinamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-piperidinamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-cycloheptylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-4-Methyl-N-piperazinamid), (+)-L-Weinsäuredibutylester, (+)-L-Weinsäuredi-tert.-butylester, (+)-L-Weinsäurediisopropylester, (+)-L-Weinsäuredimethylester, (+)-L-Weinsäurediethylester, (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-diallylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-dibenzylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-diisopropylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-pyrrolidinamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-piperidinamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-cycloheptylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-4-Methyl-N-piperazinamid), (-)-D-Weinsäuredibutylester, (-)-D-Weinsäuredi-tert.-butylester, (-)-D-Weinsäurediisopropylester, (-)-D-Weinsäuredimethylester oder (-)-D-Weinsäurediethylester eingesetzt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als chirales Hilfsreagenz (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-pyrrolidinamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-pyrrolidinamid) oder (-)-D-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid) eingesetzt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxydation in Gegenwart einer organischen Base durchgeführt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxydation in Gegenwart eines tertiären Amins durchgeführt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxydation in organischen Lösungsmitteln durchgeführt wird.
11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxydation in organischen Lösungsmitteln enthaltend 0,03 bis 0,3 Vol.-% Wasser durchgeführt wird.
12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxydation in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt wird, das im wesentlichen aus Methylisobutylketon besteht.
13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Zirkonium-Komponente Zirkon(IV)-acetylacetonat, Zirkon(IV)-butylat, Zirkon(IV)-tert.-butylat, Zirkon(IV)-ethylat, Zirkon(IV)-n-propylat, Zirkon(IV)-isopropylat oder Zirkon(IV)-isopropylat Isopropanol-Komplex eingesetzt wird und dass als chirales Hilfsreagenz (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-diallylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-dibenzylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-diisopropylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-pyrrolidinamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-piperidinamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-cycloheptylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-4-Methyl-N-piperazinamid), (+)-L-Weinsäuredibutylester, (+)-L-Weinsäuredi-tert.-butylester, (+)-L-Weinsäurediisopropylester, (+)-L-Weinsäuredimethylester, (+)-L-Weinsäurediethylester, (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-diallylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-dibenzylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-diisopropylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-pyrrolidinamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-piperidinamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-cycloheptylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-4-Methyl-N-piperazinamid), (-)-D-Weinsäuredibutylester, (-)-D-Weinsäuredi-tert.-butylester, (-)-D-Weinsäurediisopropylester, (-)-D-Weinsäuredimethylester oder (-)-D-Weinsäurediethylester verwendet wird.
14. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Zirkonium-Komponente Zirkon(IV)-acetylacetonat, Zirkon(IV)-butylat, Zirkon(IV)-tert.-butylat, Zirkon(IV)-ethylat, Zirkon(IV)-n-propylat, Zirkon(IV)-isopropylat oder Zirkon(IV)-isopropylat Isopropanol-Komplex eingesetzt wird, dass als chirales Hilfsreagenz (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-diallylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-dibenzylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-diisopropylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-pyrrolidinamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-piperidinamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-cycloheptylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-4-Methyl-N-piperazinamid), (+)-L-Weinsäuredibutylester, (+)-L-Weinsäuredi-tert.-butylester, (+)-L-Weinsäurediisopropylester, (+)-L-Weinsäuredimethylester, (+)-L-Weinsäurediethylester, (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-diallylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-dibenzylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-diisopropylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-pyrrolidinamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-piperidinamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-cycloheptylamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N-4-Methyl-N-piperazinamid), (-)-D-Weinsäuredibutylester, (-)-D-Weinsäuredi-tert.-butylester, (-)-D-Weinsäurediisopropylester, (-)-D-Weinsäuredimethylester oder (-)-D-Weinsäurediethylester verwendet wird.

säurediisopropylester, (-)-D-Weinsäuredimethylester oder (-)-D-Weinsäurediethylester verwendet wird und dass die Oxydation in Gegenwart einer organischen Base durchgeführt wird.

15. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als chirales Hilfsreagenz (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (+)-L-Weinsäure-bis(N-pyrrolidinamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid), (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (-)-D-Weinsäure-bis(N-pyrrolidinamid) oder (-)-D-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid) eingesetzt wird und dass die Oxydation in Gegenwart einer organischen Base durchgeführt wird

16. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass gemäß dem Verfahren (S)-5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1Hbenzimidazol, (S)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl-sulfinyl]-1Hbenzimidazol, (S)-2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]-methylsulfinyl]-1Hbenzimidazol, (S)-2-[[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylsulfinyl]-1H-benzimidazol, (S)-5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl-methyl)sulfinyl]-1H-imidazo(4,5-b)pyridin, (R)-5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1Hbenzimidazol, (R)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl-sulfinyl]-1Hbenzimidazol, (R)-2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]-methylsulfinyl]-1Hbenzimidazol, (R)-2-[[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylsulfinyl]-1H-benzimidazol oder (R)-5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl-methyl)sulfinyl]-1H-imidazo(4,5-b)pyridin hergestellt wird.

17. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als chirales Hilfsreagenz (-)-D-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (-)-D-Weinsäure-bis(N-pyrrolidinamid) oder (-)-D-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid) eingesetzt wird und dass als Verfahrensprodukt (+)-Pantoprazol hergestellt wird.

18. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Zirkonium-Komponente Zirkon(IV)-n-propylat, Zirkon(IV)-isopropylat oder Zirkon(IV)-isopropylat Isopropanol-Komplex eingesetzt wird, dass als chirales Hilfsreagenz (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-pyrrolidinamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid) verwendet wird, dass die Oxydation mit Cumolhydroperoxid durchgeführt wird und dass als Verfahrensprodukt (-)-Pantoprazol hergestellt wird.

19. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Zirkonium-Komponente Zirkon(IV)-n-propylat, Zirkon(IV)-isopropylat oder Zirkon(IV)-isopropylat Isopropanol-Komplex eingesetzt wird, dass als chirales Hilfsreagenz (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-pyrrolidinamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-morpholinamid) verwendet wird, dass die Oxydation mit Cumolhydroperoxid in Gegenwart eines tertiären Amins durchgeführt wird und dass als Verfahrensprodukt (-)-Pantoprazol hergestellt wird.

20. (S)-5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1Hbenzimidazol, (S)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl-sulfinyl]-1Hbenzimidazol, (S)-2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]-methylsulfinyl]-1Hbenzimidazol, (S)-2-[[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methyl-

pyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol oder (S)-5-Methoxy-2-((4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl-methyl)sulfinyl)-1H-imidazo(4,5-b)pyridin, (R)-5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1Hbenzimidazol, (R)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl-sulfinyl]-1Hbenzimidazol, (R)-2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]-methylsulfinyl]-1Hbenzimidazol, (R)-2-[[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol oder (R)-5-Methoxy-2-((4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl-methyl)sulfinyl)-1H-imidazo(4,5-b)pyridin hergestellt nach dem Verfahren gemäß Anspruch 1.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von optisch reinen PPI mit Sulfinylstruktur unter Verwendung eines chiralen Zirkonium-Komplexes.